

●症 例

インジウム肺に合併した肺癌の1症例

天田 敦子^a 長南 達也^a 藪内 悠貴^a
市村 秀夫^b 名和 健^c 河端 美則^d

要旨：液晶パネルの生産に必要なインジウム化合物は近年取扱量が急増し、その微細粒子吸入は間質性肺炎、肺気腫等からなるインジウム肺 (indium lung : IL) を惹起する。症例は46歳非喫煙男性で20XX-16年にILと診断、20XX-6年には間質性肺炎急性増悪を生じ、その後血清KL-6およびインジウム濃度の減少はきわめて緩徐であった。左胸部痛を訴え左肺上葉に腫瘍を認め、胸腔鏡検査にて肺腺癌および胸膜播種と診断され、生検にてILに特徴的なコレステロール肉芽腫と線維化を認めた。ILの診断後、経過観察中に肺癌が発症した最初の症例である。

キーワード：インジウム・スズ酸化物, 肺腺癌, 間質性肺炎, 職業性肺癌

Indium-tin oxide (ITO), Lung adenocarcinoma, Interstitial pneumonia,
Occupational lung cancer

緒 言

インジウム (indium : In) は、液晶パネル等の生産に不可欠な金属で、主にインジウム・スズ酸化物 (indium-tin oxide : ITO) として用いられ、1990年以降取扱量が急増した。我々は、2001年にIn作業者が間質性肺炎により死亡した事例¹⁾を受け、産業医として2002年より同例が所属していた工場にIn作業者を対象に呼吸器検診を実施し、血清KL-6高値や高分解能CT (high-resolution CT : HRCT) 上の間質性変化が多数みられ、かつそれらが血清インジウム濃度 (serum indium : sIn) と相関することを見だし、吸入Inが間質性肺炎を惹起する可能性を指摘した²⁾³⁾。2010年には米国でワークショップが開かれ、吸入Inは肺胞蛋白症、肺の線維化、気腫化等からなるインジウム肺 (indium lung : IL) をひきおこすことが明らかとなった⁴⁾。我々は毎年検診を行い、In曝露低減により間質性変化は一部改善するものの高度曝露例では肺の気腫化が進行することを報告した⁵⁾。2013年よりInは

特定化学物質に認定され、作業者には年2回の検診が義務づけられている。一方、In吸入による悪性腫瘍の発生は、動物実験では確認されている⁶⁾が、ヒトでは検診時の偶発的発見例⁷⁾の報告があるだけである。今回我々は、ILとして経過観察中17年目に肺腺癌を発症した1例を経験した。ILの合併症として重要と考えられたため報告する。

症 例

患者：46歳、男性 (文献3の症例1)。

主訴：左胸部痛。

喫煙歴：なし。

職歴：ITO作業歴12年 (20XX-28年~20XX-16年)。

現病歴：20XX-16年のIn作業対象の検診時、咳・痰があり、胸部X線画像上、両中下肺に網粒状影、HRCTでは右中下肺優位に、一部上葉にもびまん性線状・粒状影を認め (図1a, b)、血清KL-6 1,930 U/mL、sIn 40.42 ng/mL (基準値：0.06±0.03 ng/mL) と高値であった。経気管支肺生検にてコレステロール肉芽腫と肺の線維化を認め、In吸入による間質性肺炎 (インジウム肺) と診断され、職場転換によりIn曝露は停止された。20XX-6年、発熱と呼吸困難を主訴に受診、胸部X線/CT画像上、全肺びまん性にすりガラス影が出現し、気管支肺胞洗浄液にてリンパ球が増加、IL急性増悪と診断し、ステロイドパルス療法を行った。症状、画像とも改善し、ステロイドを漸減し20XX-3年に中止したが、KL-6は高値を持続していた (図2)。今回、20XX年1月初旬より左胸部痛を自覚し再診した。

連絡先：天田 敦子

〒317-0064 茨城県日立市神峰町2-12-8

^a 日鉦記念病院内科

^b 筑波大学附属病院日立社会連携教育研究センター呼吸器外科

^c 日立総合病院呼吸器内科

^d 埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理診断科
(E-mail: ma750618@yahoo.co.jp)

(Received 18 Oct 2018/Accepted 12 Feb 2019)

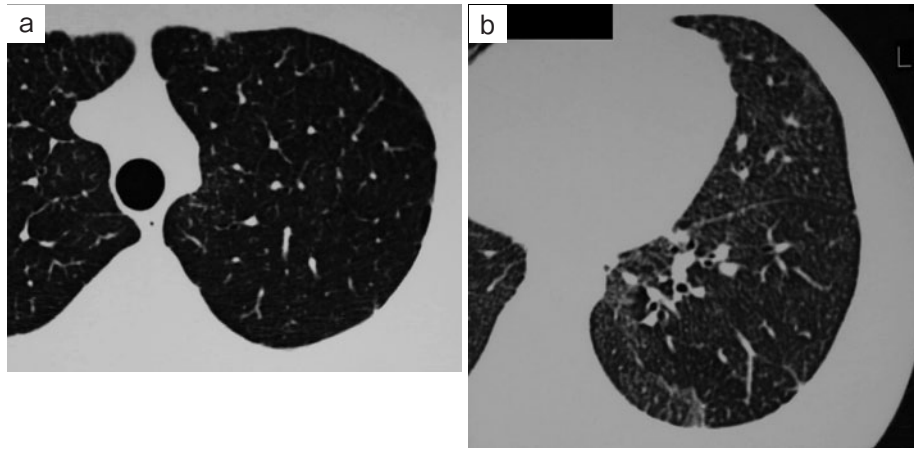


図1 20XX-16年検診時のHRCT. (a) 左上肺, (b) 左下肺. 小葉間隔壁の肥厚を伴い, 粒状・線状影を認める.

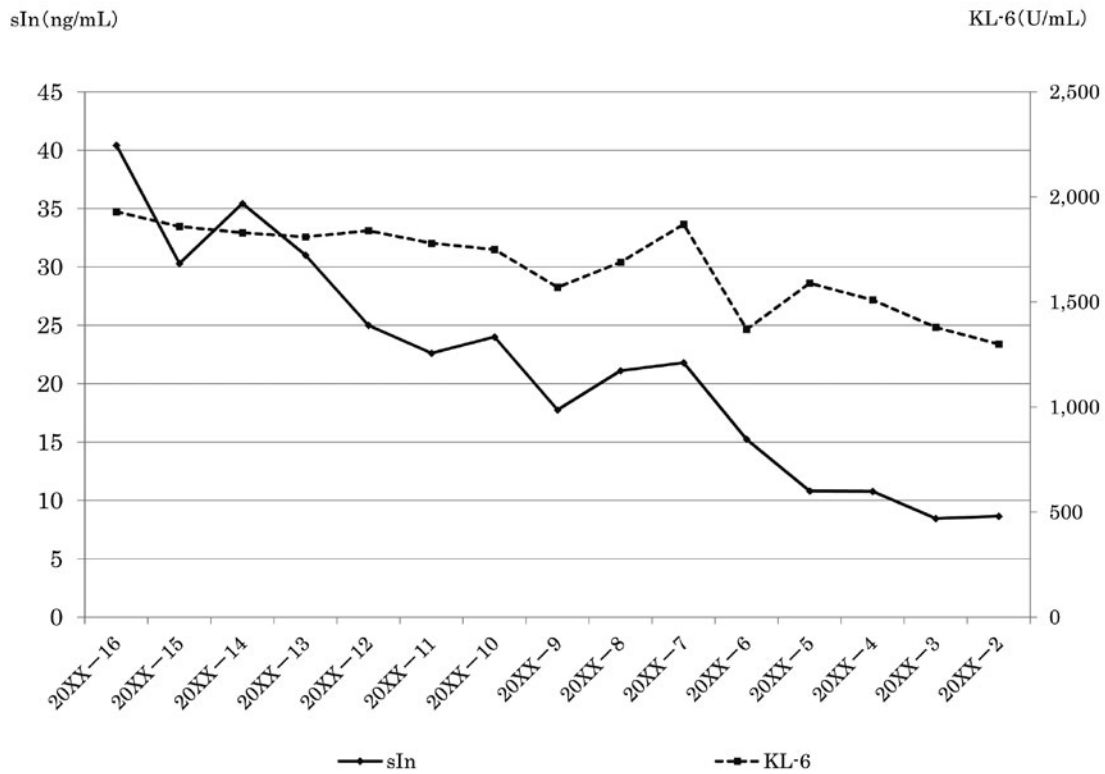


図2 血清インジウム濃度 (serum indium : sIn) およびKL-6の経年推移. sInの低下に比較しKL-6の低下が緩徐である.

再診時現症 : SpO₂ (room air) 96%. 心音整, 肺副雑音なし. ばち指あり.

画像・胸水・血液検査所見 : 胸部X線画像上, 左胸水および左上肺に腫瘤影を認め, 胸部CTでは椎体脇の左S¹⁺²に32×30mm大の腫瘤の他, 左S⁹を含む3ヶ所で胸膜下に小結節を認めた (図3a, b). 胸水は血性滲出性で, 総細胞数7,440個/dL (リンパ球89%), 胸水中ADA 14.4 U/L, 結核菌PCR・培養 (-), 胸水細胞診class II, 胸水中CEA

26.4 ng/mL, 血清CEAは15.8 ng/mLであった.

臨床経過 : 確定診断とII評価を目的に胸腔鏡検査を施行, 壁側・臓側胸膜に多発結節を認め, 壁側胸膜の結節およびS⁹から肺生検を行った. S⁹の組織標本では広範囲にIIに特徴的なコレステロール肉芽腫と平滑筋増生を伴う線維化がみられ, 臓側胸膜および肺に一部壊死を伴う腫瘍組織を認めた (図4a~c). 腫瘍細胞は多角形で充実性, 胞巣状に浸潤増殖し一部に腺腔形成を認めた (図4d).

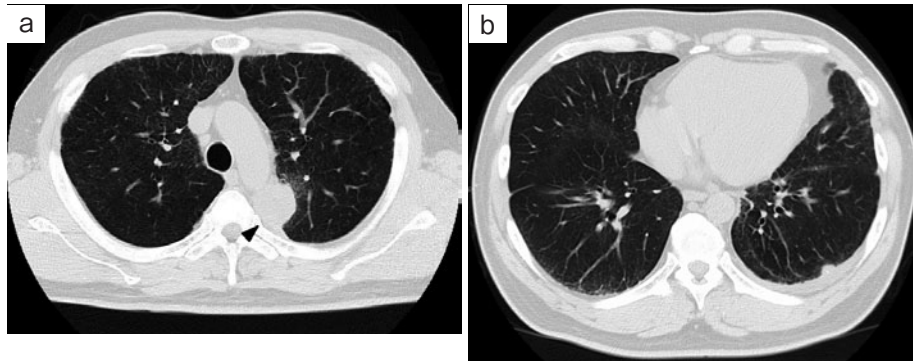


図3 20XX年肺癌発症時の胸部CT. (a) 上肺. 左S¹⁺², 大動脈弓の後方, 椎体脇の胸膜に接し32×10mm大の腫瘤影を認める(矢頭). (b) 下肺. 両側末梢域に微細粒状影と網状影を認め, 左S⁹には胸膜に接した5mm大の小結節と胸水貯留を認める.

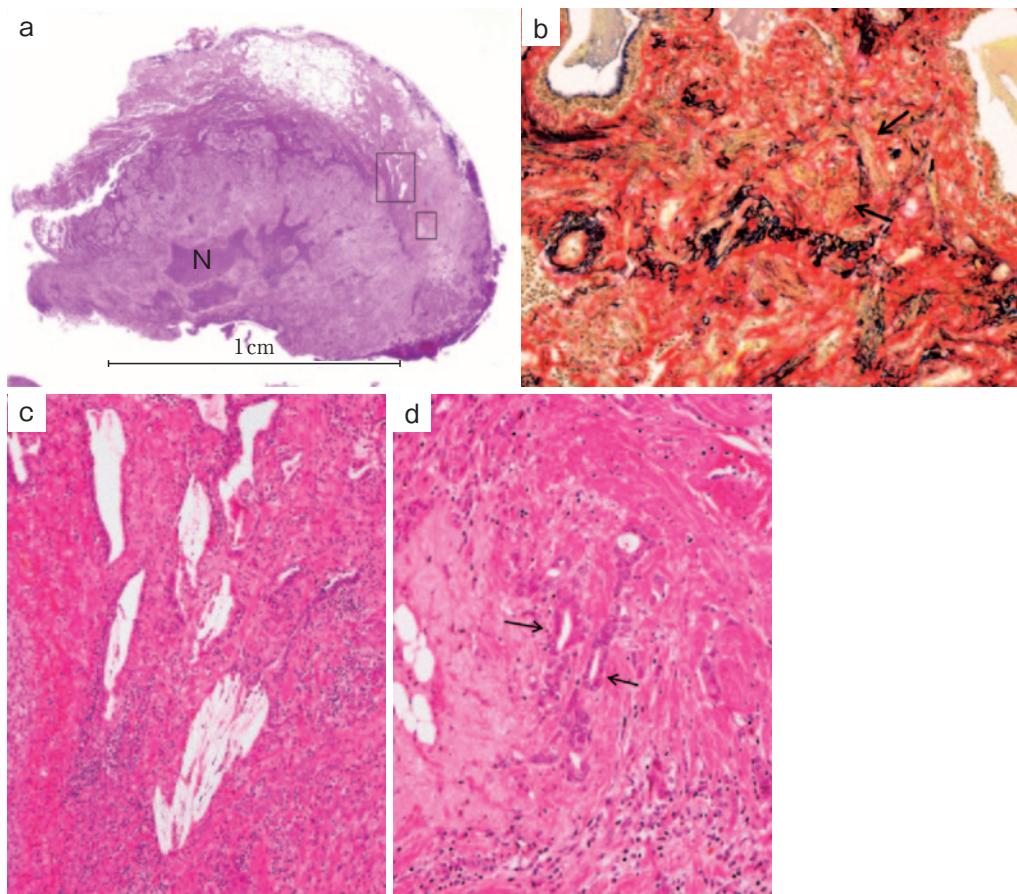


図4 左肺S⁹胸腔鏡下肺生検の組織標本. (a) 全体像. 上方が肺で下方が臓側胸膜. Hematoxylin-eosin (HE) staining. 壊死(N)を伴う1.5cm大の腫瘍がみられる. (b) Elastica van Gieson staining (×150). 胸膜直下の肺に平滑筋増生(矢印)を伴う線維化がみられる. (c) aの上左の囲い部位. HE staining (×150). 肺の線維化内に多数のコレステロール肉芽腫がみられる. (d) aの右下の囲い部位. HE staining (×200). 線維化した胸膜に腺癌組織(矢印)がみられる.

壁側胸膜結節の標本にも同様の腫瘍細胞を認めた. 免疫染色はTTF-1陽性, CEA陽性, calretinin陰性で, 原発性肺腺癌および胸膜播種と診断した. *EGFR* 遺伝子変

異, *ALK* 融合遺伝子, *ROS1* 融合遺伝子は陰性であったが, 腫瘍組織の programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 免疫染色 (22C3) は陽性率95%であった. PET検査・頭

部MRI検査で遠隔転移を認めず、T3N2M1a PLE cStage IVAと診断し、20XX年3月より化学療法を施行中である。

考 察

本症例はILの経過観察17年目に肺癌を合併しており、ILが肺癌の先行病変と考えられた初めての症例である。左S¹⁺²に存在した最大径の腫瘤は未生検だが、腫瘍は胸膜に接しており、胸水貯留し、胸腔鏡検査にて広範な胸膜播種を認めたことより、S¹⁺²が原発部位と考えられる。本症例は、非喫煙者で肺癌の家族歴なく、sInは20XX-16年時非常に高く、曝露中止16年後も高値を維持していることから、肺内残留Inが多いと推定される。また他の作業者と異なりsIn低下速度に比しKL-6低下速度が緩徐で高値持続しており、さらにIL急性増悪の既往もあり、ILの活動性も高かったと推察される。したがって、本例の発癌はIn自体の発癌性と長期間持続した間質性肺炎が関与したものと考えられる。

胸部CT上、左S¹⁺²の腫瘤近傍の間質性変化は中・下葉に比しわずかであるが、胸膜下を主体に線維性変化が広がっており、sIn、KL-6の高値が続いていることより、間質性肺炎は肺全体にびまん性に広がっており、S¹⁺²腫瘤の周囲にも生検部位と同様な線維化が存在すると考えられる。

ラットにおけるインジウムリンおよび低濃度ITO慢性吸入実験で濃度依存性に肺癌の発生が認められており、Inの発癌性とマクロファージによる炎症性酸化ストレスが発癌に関与すると推定されている⁶⁾⁸⁾。ITO吸入動物実験⁶⁾では肺癌は増生した線維結合織の中に発生しており、これは特発性肺線維症合併肺癌が線維化を基盤に発癌するとの報告⁸⁾に一致する。肺内残留Inの分布については検証が必要であるが、吸入Inが肺末梢に沈着した後肺胞マクロファージに貪食され長期残留した結果、発癌性を高め、さらに間質性肺炎が促進的に関与した結果、本症例の肺癌は発生したと考えられる。

我々は、ILにおける肺癌発生を想定し、2008、2010年以降50歳以上でsInが高い(>3ng/mL)者を対象に低線量CTを年1回行ってきた。40歳代の本症例は、急性

増悪後定期的にCTを撮影していたが、1年前のCTでは肺癌を疑う所見は見いだせなかった。肺癌検診の対象・頻度は検討を要するが、In使用の急増から約30年が経過し、肺癌の発生が今後も懸念され、現作業者に加え高曝露を受けた離職者についても慎重に経過観察する必要がある。

謝辞：病理診断をいただいた日立総合病院病理診断科の坂田見子先生、筑波大学附属病院病理診断科の野口雅之先生、東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科の廣島健三先生に感謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Homma T, et al. Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin oxide. *J Occup Health* 2003; 45: 137-9.
- 2) Chonan T, et al. Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. *Eur Respir J* 2007; 29: 317-24.
- 3) 田口 治, 他. インジウム肺の3例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 532-6.
- 4) Cummings KJ, et al. Indium lung disease. *Chest* 2012; 141: 1512-21.
- 5) Amata A, et al. High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: a 9-year longitudinal surveillance of indium workers. *Thorax* 2015; 70: 1040-6.
- 6) Nagano K, et al. Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of indium-tin oxide in rats and mice. *J Occup Health* 2011; 53: 175-87.
- 7) 野上裕子, 他. インジウム吸入による肺障害について. *日呼吸会誌* 2008; 46: 60-4.
- 8) Gottschling BC, et al. The role of oxidative stress in indium phosphide-induced lung carcinogenesis in rats. *Toxicol Sci* 2001; 64: 28-40.

Abstract**A case of lung cancer in a patient with indium lung disease**

Atsuko Amata^a, Tatsuya Chonan^a, Yuuki Yabuuchi^a, Hideo Ichimura^b,
Takeshi Nawa^c and Yoshinori Kawabata^d

^aDepartment of Internal Medicine, Nikko Memorial Hospital

^bDepartment of Thoracic Surgery, Hitachi Medical Education and Research Center, University of Tsukuba

^cDepartment of Respiratory Medicine, Hitachi General Hospital

^dDepartment of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

The production of indium compounds to manufacture liquid crystal displays has recently increased. This is concerning because inhaled indium can cause pulmonary toxicities like interstitial pneumonia and emphysema. Carcinogenesis associated with indium exposure has been demonstrated in animal experiments; however, limited reports exist for humans. Here, we present a case of lung cancer that developed in a 46-year-old man diagnosed with interstitial pneumonia owing to indium lung disease 16 years ago after occupational exposure to indium-tin oxide for 12 years. The patient also had a history of interstitial pneumonia exacerbation 6 years ago. He visited our hospital with complaints of left-sided chest discomfort. Chest X-ray revealed a mass shadow in his left-sided upper lung with left-sided pleural effusion. He was subsequently diagnosed with lung adenocarcinoma with pleural dissemination following video-assisted thoracic surgery and pathological examination. Moreover, pulmonary fibrosis and cholesterol granulomas were noted, consistent with indium lung disease. Although serum KL-6 and indium levels decreased slowly, they remained at 1,460 U/mL and 9.97 ng/mL, respectively. Since exposure to high indium levels can induce lung cancer, we need to be aware of the complication of lung cancer, particularly in individuals with interstitial pneumonia.